J South Med Univ, 2016, 36(6): 875-879 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.06.25 

临床研究

# 红细胞分布宽度联合脂蛋白相关磷脂酶A2检测可提高冠心病患者的冠状动脉狭窄程度诊断的准确性

刘季晨，郭 凯，卢 浩，李梦豪，赖文岩，郭志刚
南方医科大学南方医院惠侨医疗中心，广东 广州 510515

**摘要：目的** 探讨红细胞分布宽度（RDW），脂蛋白相关磷脂酶A2（LP-PLA2）与冠心病（CAD）患者的冠状动脉狭窄程度的关系以及分析其对CAD患者的冠状动脉狭窄程度的诊断的准确性。**方法** 选取2013年6月~2014年6月，在我院就诊的患者共224例，其中non-CAD119例，CAD组105例，收集其年龄、性别、BMI等临床基本资料，抽取其静脉，检测其白细胞（WBC）、RDW-CV、LP-PLA2等指标。根据冠脉造影结果，对CAD组患者计算Gensini积分，使用独立样本的$t$检验、卡方检验、pearson相关系数分析、多重线性回归分析等统计学方法，对数据进行处理。**结果** CAD组的RDW-CV（$P$=0.009）和LP-PLA2（$P$=0.004）明显高于non-CAD组；高分组RDW-CV（$P$=0.001）和LP-PLA2（$P$<0.001）明显高于低分组；RDW-CV、LP-PLA2与Gensini有明显相关性；AUG（RDW-CV+LP-PLA2）=0.931。**结论** 联合RDW-CV与LP-PLA2可提高CAD患者的冠状动脉狭窄程度诊断的准确性。

**关键词：**红细胞分布宽度；脂蛋白相关磷脂酶A2；冠心病；冠状动脉狭窄程度

# Red blood cell distribution width combined with lipoprotein-associated phospholipase A2 detection for improving diagnostic accuracy of coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease

*LIU Jichen, GUO Kai, LU Hao, LI Menghao, LAI Wenyan, GUO Zhigang*
*Huiqiao Medical Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou510515, China*

**Abstract: Objective** To study the association of red blood cell distribution width (RDW) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) with the degree of coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease (CAD) and the value of RDW combined with LP-PLA2 detection in accurate evaluation of coronary artery stenosis. **Methods** A total of 224 patients including 119 non-CAD cases and 105 CAD cases admitted in our hospital between June, 2013 and June, 2014 were enrolled in this study. The patients' baseline clinical data were collected and venous blood samples were obtained for detecting WBC, RDW-CV and LP-PLA2. The Gensini score of the CAD patients was calculated based on coronary angiographic findings. **Results** Compared with the non-CAD patients, CAD patients had significantly higher RDW-CV ($P$=0.009) and LP-PLA2 ($P$=0.004) levels. The CAD patients with high Gensini scores had also significantly higher RDW-CV ($P$=0.001) and LP-PLA2 ($P$<0.001) levels than those with low scores; RDW-CV and LP-PLA2 were significantly correlated with the Gensini score, and the area under curve of their combined detection was 0.931. **Conclusion** Combination of RDW and LP-PLA2 can improve the diagnostic accuracy of the degree of coronary artery stenosis in patients with CAD.

**Keywords:** red blood cell distribution width; lipoprotein-associated phospholipase A2; oronary artery disease; coronary artery stenosis

近些年，研究发现新型血管炎症因子脂蛋白相关磷脂酶A2（lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PLA2）与动脉粥样硬化的形成和发展密切相关。Brilakis等[1]研究发现，在单变量分析中，LP-PLA2与血管造影冠心病（CAD）的程度呈相关性，认为高LP-PLA2水平与冠状动脉病变程度及后续主要不良事件发生率有较高关联，并且独立于传统CAD风险因素和C反应蛋白（CRP）。但LP-PLA2作为新兴指标，其普及并不广泛。因此，寻找较易获得的指标，显得尤其重要。早期研究发现，在普通人群中，红细胞分布宽度（RDW）与中风或颈动脉硬化的关系紧密[2-4]。Sanchez-Chaparro等[5]发现高水平的RDW与代谢综合征有关。研究证实RDW的升高是CAD，包括急性冠脉综合征（ACS）在内的强有力的预测因子，高RDW与ACS患者的预后有关，尤其是住院和长期心血管病死亡率[6]。因此，本研究提出一个假设：RDW与LP-PLA2对于CAD患者冠状动脉狭窄程度的诊断有一致性，并且联合

**收稿日期：**2016-01-21
**基金项目：**广东省产学研项目（2012B091100155）
**作者简介：**刘季晨，硕士研究生，E-mail: liu_yu_san_@126.com
**通信作者：**郭志刚，主任医师，教授，博导，E-mail: guozhigang126@126.com

RDW与LP-PLA2对于CAD患者冠状动脉狭窄程度有更强的诊断价值。基于此假设，本研究对224例行冠脉造影的且临床资料完整的非CAD患者以及CAD患者进行RDW与LP-PLA2相关性分析，并评价其对冠状动脉狭窄程度的诊断价值。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取2013年6月~2014年6月，在南方医科大学南方医院心血管内科或查体中心诊治的患者，所有患者均行冠状动脉造影术。根据造影结果，将患者分为non-CAD（A组，$n$=119）和CAD组（B组，$n$=105），CAD组所有患者均经冠脉造影证实冠脉狭窄>50%，心电图有典型心肌缺血。根据Gensini评分标准，将CAD组患者再分为两组，即低分组（C组，Gensini<47.5，$n$=55）和高分组（D组，Gensin≥47.5，$n$=50）。入选标准：临床病史资料完整，并且由本人提供，未进行过冠心病一级和二级预防治疗。排除标准为：(1)有经皮冠状动脉支架植入术（percutaneous conronary intervention, PCI）史或冠状动脉旁路移植术（coronary artery bypasses grafting, CABG）史的患者；(2)合并影响预期寿命的晚期肿瘤，多器官功能衰竭，尿毒症等疾病的患者，患有严重的瓣膜性心脏病，扩张型心肌病和肥厚型心肌病，严重的心律失常；住院期间死亡的患者；(3)由于RDW反映的是红细胞的大小，因此，有影响RDW的血液系统疾病的患者亦排除，比如：缺铁性贫血，溶血性贫血，遗传性球形红细胞症，地中海贫血和变异血红蛋白等；(4)因LP-PLA2由巨噬细胞分泌，并接受炎症介质的调节，因此，有严重炎症疾病如感染，自身免疫病等亦应排除。

### 1.2 方法

本研究所需要患者基本临床资料，血液生化指标等均参照常规标准。2型糖尿病的诊断根据中国2型糖尿病防治指南（2013年版）[7]，即：空腹血糖≥7.0 mmol/L或葡萄糖负荷后2 h血糖≥11.1 mmol/L或糖尿病症状情况下，随机血糖≥11.1 mmol/L。LP-PLA2按照免疫增强比浊测定方法完成，光波长度分别为450 nm。根据患者冠脉造影结果，分为低分组（C组，Gensini<47.5，$n$=55）和高分组（D组，Gensini≥47.5，$n$=50）。左冠状动脉常规采用6个体位（足位，头位，右肩位，左肩位，左足位，右足位），右冠状动脉常规采用2个体位（左前斜和头位，部分患者加做左头位及右前斜）。结果由两位以上的有介入资质的副主任医师以上的医师判定。评定冠状动脉病变程度方法如下：根据冠脉狭窄病变累及主要冠状动脉支数为病变支数，将其分为：0、1、2、3支病变，其中，累计左主干时，按同时累计前降支和回旋支处理。根据美国心脏病协会的标准，冠状动脉狭窄程度为狭窄部位与临近正常管径比较管径减少百分比，将其分为≤25%，26%~50%，51%~75%，76%~90%，91%~99%，100%，分别积1、2、4、8、16、32分。根据病变部位，将其分为左主干（5分），前降支或回旋支近段（2.5分），前降支中段（1.5分），回旋支中远段和前降支远段（1分），右冠状动脉（1分），其他分支（0.5分）。采用Gensini积分法，对各支冠状动脉狭窄病变定量评定，再乘以病变所在血管节段不同系数，冠状动脉造影病变最终总积分为各节段积分之和。隔夜空腹后，采取患者的血清，检测其胆固醇（TC），低密度脂蛋白（LDL-C），高密度脂蛋白（HDL-C），甘油三酯（TG）等，其测量均在南方医科大学南方医院检验科进行，参照常规标准。

### 1.3 统计学处理

所有数据使用SPSS 20.0来进行分析，正态分布的数据使用均数±标准差表示。偏斜变量使用对数转换。计数资料和对数资料使用卡方检验。满足正态分布的变量，两组之间的均数差别使用独立样本的$t$检验，不满足正态分布的变量，使用非参数检验。正态分布的变量之间的关系计算使用spearson相关系数分析。相关性回归分析使用多重线性回归。诊断价值使用ROC曲线下面积。$P$<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CAD组的RDW-CV、LP-PLA2明显高于健康体检组

使用独立样本的$t$检验和卡方检验对于A组和B组的临床基本资料和RDW-CV、LP-PLA2进行比较，结果显示，跟A组相比较，B组的RDW-CV（$P$=0.009）、LP-PLA2（$P$=0.004）明显升高，以及白细胞（WBC）、SBP、LDL、HDL、2型糖尿病发生率差异有统计学意义，年龄、性别、BMI、DBP、TC、TG差异无统计学意义（表1）。

### 2.2 高分组RDW-CV，LP-PLA2明显高于低分组

根据Gensini积分，将CAD组患者分为两组，即低分组（C组，Gensini<47.5，$n$=55）和高分组（D组，Gensini≥47.5，$n$=50）。使用独立$t$检验和卡方检验对CD两组进行比较的结果显示，跟C组比较，D组的RDW-CV（$P$=0.001）、LP-PLA2（$P$<0.001）明显升高，差异有统计学意义，WBC、TG、HDL、年龄、性别、BMI、2型糖尿病发生率、SBP、DBP、TC、LDL差异无统计学意义（表2）。

### 2.3 RDW-CV、LP-PLA2与Gensini积分相关性分析

使用Spearson相关分析显示，结果显示，Gensini积分与RDW-CV、LP-PLA2明显相关，相关系数（$r$）分别为$r$=0.725，$P$<0.001和$r$=0.533，$P$<0.001，差异有统计学意义，另外，RDW-CV与LP-PLA2亦明显相关，$r$=0.241，$P$<0.001。使用多重线性回归模型，对变量进行

表1 健康体检组和CAD组临床基本资料和RDW-CV、LP-PLA2

Tab.1 RDW-CV, LP-PLA2 and other baseline characteristics of patients with CAD and non-CAD (*Mean*±*SD*)

| Group | Control ($n$=119) | CAD ($n$=105) | $P$ |
|---|---|---|---|
| Age (year) | 55.50±11.45 | 55.87±11.28 | 0.432 |
| Male［% ($n$)］ | 56.3.%(67) | 57.1%(60) | 0.73 |
| WBC (G/L) | 6.49±1.62 | 8.30±3.39 | <0.001 |
| RDW-CV (%) | 12.85±0.81 | 13.14±0.81 | 0.009 |
| BMI (kg/m$^2$) | 24.66±3.57 | 24.61±2.73 | 0.902 |
| Diabetes［% ($n$)］ | 18.5%(22) | 33.7%(35) | 0.007 |
| SBP (mmHg) | 131.03±21.71 | 138.61±20.92 | 0.008 |
| DBP (mmHg) | 76.72±11.70 | 79.55±12.08 | 0.077 |
| TC (mmol/L) | 5.01±0.96 | 4.34±1.13 | <0.001 |
| TG (mmol/L) | 1.67±1.45 | 1.63±1.01 | 0.782 |
| LDL (mmol/L) | 3.15±0.73 | 2.76±0.93 | 0.001 |
| HDL (mmol/L) | 1.18±0.34 | 0.99±0.25 | <0.001 |
| LP-PLA2 (ng/mL) | 212.82±97.59 | 250.19±96.35 | 0.004 |

表2 低分组和高分组临床基本资料和RDW-CV、LP-PLA2

Tab.2 RDW-CV, LP-PLA2 and other baseline characteristics of patients with low and high Gensini scores

| Group | Gensini<47.5 ($n$=55) | Gensini≥47.5 ($n$=50) | $P$ |
|---|---|---|---|
| Age (year) | 59.44±10.76 | 58.24±11.91 | 0.592 |
| Male (%, $n$) | 80%(44) | 76%(38) | 0.767 |
| WBC (G/L) | 8.00±3.12 | 8.64±3.68 | 0.346 |
| RDW-CV (%) | 12.88±0.67 | 13.42±0.86 | 0.001 |
| BMI (kg/m$^2$) | 24.30±3.27 | 24.94±2.34 | 0.230 |
| Diabetes (%, $n$) | 25.5%(14) | 42.0%(21) | 0.110 |
| SBP (mmHg) | 141.49±21.87 | 135.44±19.55 | 0.137 |
| DBP (mmHg) | 80.18±12.76 | 78.86±11.38 | 0.576 |
| TC (mmol/L) | 4.29±1.08 | 4.41±1.19 | 0.608 |
| TG (mmol/L) | 1.57±0.86 | 1.69±1.15 | 0.542 |
| LDL (mmol/L) | 2.75±0.97 | 2.77±0.89 | 0.933 |
| HDL (mmol/L) | 0.99±0.27 | 0.98±0.21 | 0.772 |
| LP-PLA2 (ng/mL) | 218.04±87.25 | 285.56±94.22 | <0.001 |

回归分析。以Gensini积分为因变量，包括RDW-CV、LP-PLA2在内的变量为自变量，回归方程显著性$F$=12.624，$P$<0.001，回归模型有统计学意义，回归方程为Y=-252.807+22.863$X_1$+0.077$X_2$（Y：Gensini积分；$X_1$：RDW-CV；$X_2$：LP-PLA2）。

### 2.4 RDW-CV联合LP-PLA2可提高诊断CAD患者冠状动脉狭窄程度的准确性

分别以RDW-CV和LP-PLA2来诊断CAD患者冠状动脉狭窄程度，作受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC曲线）如图1所示，$AUG_{(RDW-CV)}$=0.699；$AUG_{(LP-PLA2)}$=0.710，$AUG_{(RDW-CV+LP-PLA2)}$=0.931。对于3组AUG行Z检验，得出Z=1.98>1.96，$P$<0.05，差异有统计学意义。

## 3 讨论

CAD是一个病因和形成机制非常复杂的疾病，除了脂质浸润外，还包括一系列的炎症反应等。LP-PLA2是由单核巨噬细胞等分泌，LP-PLA2是一种不依赖钙

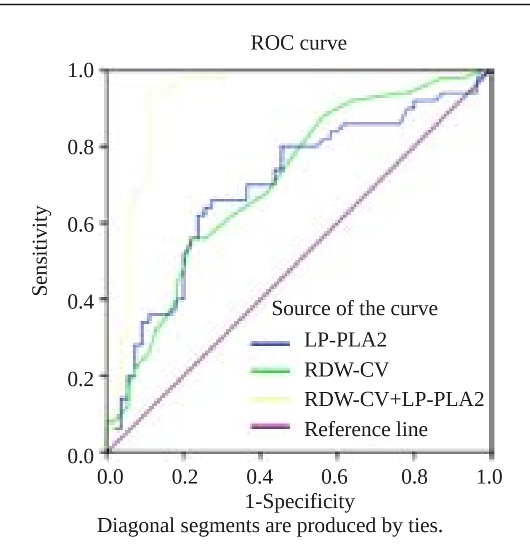



**图1 RDW-CV、LP-PLA2以及两者联合诊断CAD患者冠脉狭窄程度**

Fig.1 Degree of coronary artery stenosis in CAD patients diagnosed according to RDW-CV, LP-PLA2 and their combination.

离子催活的丝氨酸脂肪酶，因能与血小板活化因子结合并使其水解灭活，也称为血小板活化因子乙酰水解酶。其活性成分主要由丝氨酸、组氨酸和天冬氨酸组成。多项大规模研究表明，高LP-PLA2人群比低LP-PLA2的冠心病危险增加[8]。红细胞(RBCs)是无核血细胞，呈现典型的双凹圆盘状。一般RBCs的正常大小为80~100 fL，许多生理情况(例如，怀孕，年长或体育运动)和病理情况(例如，缺铁性贫血，溶血性贫血，遗传性球形红细胞症，地中海贫血和变异血红蛋白)可能会影响RBCs的生成，从而进一步提高RBCs体积的异质性的水平。较小的情况出现(<60 fL)和较多的情况出现(>120 fL)，这种情况被叫做红细胞大小不等[9-10]。RDW结果往往使用一个绝对数值(RDW-SD)和一个百分比(RDW-%)来表示，后者更常使用。研究发现，除贫血外，许多急慢性心血管疾病包括ACS，血栓性脑血管病，周围动脉病，心力衰竭，心房纤颤，原发性高血压，都与一个高水平的红细胞大小不等有关[11-12]。

本研究显示：(1)与non-CAD相比，CAD组的RDW-CV、LP-PLA2明显升高；(2)与低分组相比，高分组的RDW-CV、LP-PLA2明显升高；(3)根据相关回归分析，表明Gensini积分和RDW-CV、LP-PLA2明显相关，随着RDW-CV和LP-PLA2的升高，Gensini积分也升高。更为重要的是RDW-CV和P-PLA2亦明显相关，随着RDW-CV的升高，LP-PLA2也会随之升高，反之亦然；(4)RDW-CV、LP-PLA2对于CAD患者的冠状动脉的狭窄程度均有一定的诊断价值，并且联合两者，可增加其诊断价值。本研究结果说明RDW-CV、LP-PLA2即是CAD发病的危险因素，并且RDW-CV、LP-PLA2与CAD患者的冠状动脉狭窄程度有关，具体来说，高RDW-CV和LP-PLA2的患者其冠状动脉狭窄程度更高，反之亦然。并且联合RDW-CV与LP-PLA2可明显提高诊断CAD患者的冠状动脉的狭窄程度的准确性。

其机制考虑有为，众所周知，目前认为动脉粥样硬化是一个慢性炎症疾病，其发展受到多种炎症因子的作用，炎症因子水平越高，其动脉粥样硬化的程度亦就越严重。红细胞生成素分泌的减少，会抑制RBCs的成熟，会加重红细胞大小不等，进而RDW会随之升高[13]。近些年来，许多科学家发现，慢性炎症是另一个有力的红细胞生成的调节方式[14]。很多促炎细胞因子，比如白细胞介素1，肿瘤坏死因子α，干扰素β等都可有效的抑制EPO分泌和RBCs的成熟，导致红细胞大小不等的情况加重，而导致RDW的升高[15-16]。因而，很显然CAD患者的冠脉狭窄程度越高，其促炎细胞因子的水平亦越高，进而RDW-CV的水平也就越高。LP-PLA2是由单核巨噬细胞分泌，亦受炎症介质的调节，因此促炎细胞因子亦可导致巨噬细胞分泌LP-PLA2增加。综上，RDW-CV与LP-PLA2有一定的平行关系。

本研究也有局限性，首先，本研究的研究对象相对较少。第二，本研究是回顾性研究，对于说明RDW-CV、LP-PLA2与冠状动脉狭窄程度的关系是不充分的，未来研究需要大规模的随机对照研究，去分析RDW-CV、LP-PLA2对于冠状动脉狭窄程度的预测作用。

总之，本研究表明，RDW、LP-PLA2与CAD患者的冠状动脉的狭窄程度有关，随着RDW、LP-PLA2的升高，CAD患者的Gensini积分也升高，表明其冠状动脉狭窄程度越严重。RDW-CV与LP-PLA2也有明显相关性，并且联合RDW-CV与LP-PLA2对于诊断CAD患者的冠状动脉狭窄程度优于单一使用RDW-CV或LP-PLA2。检测RDW既快捷又经济，未来，对于不能开展检测LP-PLA2的医疗机构，检测RDW可一定程度上替代LP-PLA2，对于CAD患者的病情评估有重要的临床意义。另外，目前可反映动脉粥样硬化程度以及筛选动脉粥样硬化的高危人群的血清学指标较少，而我们的研究可为临床判断动脉粥样硬化病变程度，提供新的依据，对于早期发现动脉粥样硬化高危人群，有重要意义。

## 参考文献：

[1] Brilakis ES, Mcconnell JP, Lennon RJ, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up[J]. Eur Heart J, 2005, 26(2): 137-44.

[2] Söderholm M, Borné Y, Hedblad B, et al. Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid atherosclerosis: a population-based cohort study[J]. PLoS 2015: e0124957.

[3] Lappegård J, Ellingsen TS, Vik A, et al. Red cell distribution width

and carotid atherosclerosis progression. The Tromsø Study [J]. Thromb Haemost, 2015, 113(3): 649-54.

[4] Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension[J]. Exp Clin Cardiol, 2010, 15(3): 37-40.

[5] Sánchez-Chaparro M, Calvo-Bonacho E, González-Quintela A, et al. Higher red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome:results of the bermudian cardiovascular risk assessment study[J]. Diabetes Care 2010, 33: e40.

[6] Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47 (3): 353-7.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 30(3): 26-89.

[8] Packard CJ, O'reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) as an Independent predictor of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2000, 343(16): 1148-55.

[9] Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width(RDW)and human pathology. One size fits all[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52: 1247-9.

[10] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2015, 52(2): 86-105.

[11] Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, et al. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders [J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(4): 635-41.

[12] Ren H, Hua Q, Quan M, et al. Relationship between the red cell distribution width and the one-year outcomes in Chinese patients with stable angina pectoris[J]. Intern Med, 2013, 52(16): 1769-74.

[13] Yčas JW, Horrow JC, Horne BD. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia? [J]. Clin Chim Acta, 2015, 448: 107-17.

[14] Inuzuka R, Abe J. Red blood cell distribution width as a Link between ineffective erythropoiesis and chronic inflammation in heart failure[J]. Circ J, 2015, 79(5): 974-5.

[15] Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(Suppl 1): 48-52.

[16] Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(4): 628-32.

（编辑:吴锦雅）